

· 临床研究 ·

# 小剂量激素联合他克莫司对局灶节段性肾小球硬化并发早期肾衰竭患者尿 $\beta 2$ -MG、NAG 的影响

董冲霄, 刘盼, 张璐, 王春寒, 贺艳光, 谢津育

石家庄肾病医院国际部, 河北 石家庄 050061

**摘要:** **目的** 观察小剂量激素联合他克莫司胶囊对局灶节段性肾小球硬化(FSGS)并发早期肾衰竭患者尿  $\beta 2$  微球蛋白( $\beta 2$ -MG)、尿 N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶(NAG)的影响。**方法** 将已经足量醋酸泼尼松治疗 4 个月无效患者 100 例判断为激素抵抗、而后将激素减量至 15 ~ 20 mg/d 的 FSGS 并发早期肾衰竭的患者纳入研究,依据纳入顺序单双号随机分为他克莫司组和环孢素组各 50 例。他克莫司组在小剂量激素维持治疗的基础上给予他克莫司胶囊,环孢素组在小剂量激素维持治疗的基础上给予环孢素。均连续治疗 12 个月。观察治疗第 2、4、8、12、24、48 周时尿  $\beta 2$ -MG、NAG 水平以及血肌酐(SCr)、内生肌酐清除率(Ccr)水平,并统计分析各时段两组各指标水平差异。**结果** 治疗后两组尿  $\beta 2$ -MG、NAG 水平逐渐下降,但他克莫司组降速均大于环孢素组,尿  $\beta 2$ -MG 水平第 2 ~ 48 周、NAG 水平第 4 ~ 48 周两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );治疗后,两组 SCr 均下降,但他克莫司组降速大于环孢素组,两组 SCr 水平至第 4 周开始差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ),而两组 Ccr 水平相对维持稳定,但均缓慢下降,至第 48 周时他克莫司组 Ccr 水平显著高于环孢素组( $P < 0.05$ )。**结论** 小剂量激素联合他克莫司胶囊能有效减慢 FSGS 并发早期肾衰竭时肾功能损害的进展,有助于延缓肾小球、肾小管功能减退。

**关键词:** 局灶节段性肾小球硬化; 早期肾衰竭; 他克莫司; 环孢素; 激素; 尿  $\beta 2$  微球蛋白; 尿 N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶; 血肌酐; 内生肌酐清除率

**中图分类号:** R 692.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0059-04

激素疗法是原发性局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)的主要治疗手段,但对激素抵抗患者的治疗仍在探索中,小剂量激素联合免疫抑制剂应用是当前该领域的研究热点<sup>[1]</sup>。当 FSGS 进入肾衰竭后肾功能已不能代偿,因肾小球滤过率下降、肾小管重吸收障碍,尿  $\beta 2$  微球蛋白( $\beta 2$ microglobulin,  $\beta 2$ -MG)、尿 N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶(N-acetyl- $\beta$ -D-glucosidase, NAG)会显著高于正常,而当肾功能得到有效改善时这些指标会相应下降<sup>[2]</sup>。现观察小剂量激素联合他克莫司胶囊治疗 FSGS 并发早期肾衰竭患者尿  $\beta 2$ -MG、NAG 的变化。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2012 年 1 月至 2015 年 1 月我院肾内科住院治疗经肾穿刺活检确诊的首诊为 FSGS 并发早期肾衰竭[血肌酐(Scr)133 ~ 256  $\mu\text{mol/L}$ ]的患者 100 例,所有患者既往未经激素治疗,家族无同类疾病史。选取经足量醋酸泼尼松( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )

及盐酸贝那普利治疗 4 个月而判断为激素抵抗的患者,之后将醋酸泼尼松片逐渐减量至 15 ~ 20 mg/d 继续治疗。排除及脱落标准:(1)年龄未满 18 周岁的未成年人;(2)合并脑、心、肝及血液系统、内分泌系统严重疾病者,以及妊娠/哺乳期妇女,存在认知障碍、智力障碍、肿瘤患者;(3)有乙型肝炎、糖尿病等导致的继发性肾损害者;(4)近 1 个月内使用免疫抑制剂治疗者;(5)未按医嘱用药,临床资料不全者;(6)未签署知情同意书者。100 例依据纳入顺序单双号随机分为两组,每组 50 例。他克莫司组:男 22 例,女 28 例;年龄 27 ~ 75 ( $45.8 \pm 8.4$ ) 岁;病程 21 ~ 52 ( $34.2 \pm 10.3$ ) 个月;合并高血压 16 例,冠心病 11 例。环孢素组:男 20 例,女 30 例;年龄 29 ~ 78 ( $46.3 \pm 9.7$ ) 岁;病程 23 ~ 50 ( $33.4 \pm 9.7$ ) 个月;合并高血压 13 例,冠心病 10 例。两组患者性别、年龄、病程及合并症比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 两组常规西医药治疗,包括使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、抗凝和(或)抗血小板黏附剂治疗等,并给予低盐、优质低蛋白饮食干预。待醋酸泼尼松片逐渐减量至 15 ~ 20 mg/d 后维持治疗。他克莫司组:另予他克莫司胶囊[商品名普乐可复,

安斯泰来制药(中国)有限公司生产,国药准字 J20090141]0.05~0.10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>口服,2次/d,1周后检测他克莫司血药浓度,3~5 μg/L 维持;从24周后减量继续治疗。疗程总共12个月。环孢素组:另予环孢素(商品名丽珠环明,丽珠集团丽珠制药厂生产,国药准字:H10950355)3.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,12 h后检测环孢素血药浓度,以100~200 μg/L 维持;从第24周后每月减量0.5 mg/kg,至最小有效维持剂量后维持治疗,疗程总共12个月。

1.3 观察指标 尿 β2-MG、尿 NAG、SCr、内生肌酐清除率(Ccr)以及不良反应。开始前及开始后第2、4、8、12、24、48周检查。清晨留取空腹中段尿,常温下经3 000 r/min 离心5 min,取上清液后采用贝克曼DXC-800生化分析仪检测 β2-MG 和 NAG;SCr、Ccr 采用奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪测定。尿 β2-MG 正常值0.098~0.320 mg/L, NAG 正常值0.3~12.0 U/L。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 尿 β2-MG 比较 治疗前,两组患者尿 β2-MG

表1 两组治疗前后 β2-MG 变化比较 (n=50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	β2-MG(mg/L)						
	治疗前	第2周	第4周	第8周	第12周	第24周	第48周
他克莫司组	1.13 ± 0.53	0.86 ± 0.51 <sup>a</sup>	0.47 ± 0.32 <sup>a</sup>	0.23 ± 0.21 <sup>a</sup>	0.17 ± 0.10 <sup>a</sup>	0.12 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.10 ± 0.04 <sup>a</sup>
环孢素组	1.87 ± 1.01	1.15 ± 0.62 <sup>a</sup>	0.73 ± 0.35 <sup>a</sup>	0.44 ± 0.28 <sup>a</sup>	0.31 ± 0.25 <sup>a</sup>	0.21 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.20 ± 0.07 <sup>a</sup>
t 值	0.877	4.155	6.546	8.744	9.446	8.686	9.788
P 值	0.925	0.033	0.003	0.002	0.001	0.002	0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

表2 两组治疗前后 NAG 变化比较 (n=50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	NAG(U/L)						
	治疗前	第2周	第4周	第8周	第12周	第24周	第48周
他克莫司组	31.13 ± 13.57	25.44 ± 11.25 <sup>a</sup>	20.42 ± 7.69 <sup>a</sup>	17.43 ± 5.24 <sup>a</sup>	14.32 ± 3.25 <sup>a</sup>	11.24 ± 3.11 <sup>a</sup>	9.25 ± 3.26 <sup>a</sup>
环孢素组	30.53 ± 12.36	27.85 ± 10.19 <sup>a</sup>	24.73 ± 9.51 <sup>a</sup>	21.27 ± 7.49 <sup>a</sup>	18.43 ± 5.39 <sup>a</sup>	16.32 ± 5.52 <sup>a</sup>	13.18 ± 6.40 <sup>a</sup>
t 值	0.135	1.123	2.495	2.958	5.196	7.468	6.347
P 值	0.937	0.275	0.013	0.003	0.001	0.001	0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

表3 两组治疗前后 SCr 变化比较 (n=50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SCr(μmol/L)						
	治疗前	第2周	第4周	第8周	第12周	第24周	第48周
他克莫司组	189.56 ± 53.55	173.45 ± 45.47	146.53 ± 43.28 <sup>b</sup>	112.43 ± 38.67 <sup>b</sup>	89.46 ± 21.32 <sup>b</sup>	74.74 ± 16.53 <sup>b</sup>	66.34 ± 9.53 <sup>b</sup>
环孢素组	191.46 ± 49.34	184.54 ± 46.33	168.45 ± 42.84 <sup>a</sup>	143.35 ± 43.25 <sup>b</sup>	124.35 ± 27.75 <sup>b</sup>	105.42 ± 27.33 <sup>b</sup>	89.53 ± 13.45 <sup>b</sup>
t 值	0.156	1.256	2.557	4.576	6.346	8.464	9.564
P 值	0.933	0.264	0.003	0.001	0.001	0.000	0.000

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组尿 β2-MG 水平逐渐下降,但他克莫司组降速大于环孢素组,第2~48周两组尿 β2-MG 水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ )。见表1。

2.2 NAG 比较 治疗前,两组 NAG 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组 NAG 水平逐渐下降,但他克莫司组降速大于环孢素组,第4~48周两组 NAG 水平比较均有统计学意义( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ )。见表2。

2.3 SCr 比较 治疗前,两组 SCr 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组 SCr 水平逐渐降低,但他克莫司组降速大于环孢素组,除第2周比较差异无统计学意义外( $P > 0.05$ ),第4~48周两组 SCr 水平比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.01$ )。见表3。

2.4 Ccr 比较 治疗前,两组 Ccr 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组 Ccr 水平均缓慢降低,第2~24周两组 Ccr 水平比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),但两组 Ccr 水平分离趋势越来越明显,至第48周两组 Ccr 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表 4 两组治疗前后 Ccr 变化比较 ( $n = 50, \bar{x} \pm s$ )

组别	Ccr (ml/min)						
	治疗前	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 24 周	第 48 周
他克莫司组	55.53 ± 14.47	54.57 ± 15.54	54.45 ± 14.45	52.31 ± 13.19	52.53 ± 13.67	51.34 ± 12.17	51.42 ± 12.44
环孢素组	56.03 ± 15.45	54.62 ± 14.43	53.25 ± 12.56	51.26 ± 15.32	49.33 ± 16.36	47.08 ± 14.73 <sup>a</sup>	45.42 ± 16.29 <sup>b</sup>
<i>t</i> 值	0.154	0.258	0.237	0.758	1.278	1.578	2.446
<i>P</i> 值	0.947	0.915	0.875	0.827	0.257	0.164	0.036

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

FSGS 并发肾衰竭后肾功能已严重受损,肾小球、肾小管功能已不能代偿,各种血液成分经尿液可排出体外引起相关指标的升高<sup>[3]</sup>,尿  $\beta 2$ -MG、NAG 就是其中两种,临床研究显示尿液中这两种指标的异常改变可反映肾小球、肾小管的功能,进而可对肾功能进行评估<sup>[4-5]</sup>。绝大部分血清尿  $\beta 2$ -MG 经肾小球滤过后被近曲小管重吸收,当尿  $\beta 2$ -MG 升高时提示近曲肾小管功能损伤,且十分敏感<sup>[6]</sup>;NAG 是一种溶酶体水解酶,在正常状态下尿中含量很少,但肾小管受损、肾小球滤过压升高时其尿液含量快速升高,这两种指标尿液水平的多少与肾功能损伤的严重程度呈正相关<sup>[7-8]</sup>,本研究中这两种指标在尿液中显著增加,符合 FSGS 并早期肾衰竭的病理表现,异常程度与文献报道基本一致<sup>[9-10]</sup>。SCr、Ccr 是传统检查肾功能的指标,临床显示敏感性存在不足,尤其在肾功能可代偿阶段,但它们的价值不容忽视,本研究一同检测这两种指标以进一步分析治疗方案的有效性。

对 FSGS 并发早期肾功能衰竭,目前激素治疗占有重要地位,通过大剂量激素干预,FSGS 患者肾脏局部炎症反应受到抑制、炎性增生得到缓解从而达到治疗目的<sup>[11-12]</sup>,但不少患者因激素抵抗的出现 FSGS 的有效缓解变的十分困难,致使肾功能持续恶化。可见有效地缓解异常免疫炎症反应对疾病缓解有效。研究显示对该类患者给予免疫抑制剂可有效的改善肾组织免疫紊乱,有助于残存肾功能更大程度的得到保护<sup>[13]</sup>。本研究中应用的免疫抑制剂为他克莫司和环孢素,两者可通过改变肾脏基底膜电荷以及抑制免疫细胞、免疫介质的作用而起到免疫抑制作用,而药理学研究显示前者免疫抑制作用是后者的 10 ~ 100 倍<sup>[14-15]</sup>,且前者通过干扰生长因子- $\beta$  而达到免疫抑制的作用是后者所不具备的。肾小球、肾小管处的异常免疫反应抑制越明显,炎症介质、炎症增生的损害越小,更利于肾功能的改善,利于 FSGS 缓解。在临床实践中他克莫司的应用越来越多,而副作用却显著少于环孢素,有逐渐取代后者的趋势<sup>[13]</sup>。

本结果显示,免疫抑制剂对激素抵抗的 FSGS 有

效,而他克莫司组尿  $\beta 2$ -MG、NAG 的改善速度均快于环孢素组,提示前者的强大免疫抑制作用对肾衰竭的缓解更有效,而 SCr 的变化意义与之相同。Ccr 两组治疗期间相对维持稳定,但均持续下降,尤其是治疗 48 周时已出现明显差异,提示虽然免疫治疗可缓解肾衰竭的进展,但并不能逆转这一过程,肾功能实际上仍在持续损伤,但显而易见的,免疫抑制作用强大的他克莫司对肾衰竭的缓解作用更强,这与尿  $\beta 2$ -MG、NAG 变化意义类似。回顾文献资料发现,小剂量激素联合他克莫司治疗 FSGS 并发早期肾功能衰竭的方案尚未见同类报道,本研究做出了积极探索。对该方案的进一步发展改进需临床更大范围的应用,期望各位同仁共同探索。

### 参考文献

- [1] D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(25): 2398 - 2411.
- [2] Wei M, Sun W, Xiong P, et al. Antifibrotic effect of the Chinese herbs Modified Danggui Buxue Decoction on adriamycin-induced nephropathy in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(8): 591 - 598.
- [3] Fuke Y, Murata Y, Hemmi S, et al. Secondary focal segmental glomerulosclerosis in an adolescent born with a very low birth weight [J]. *Intern Med*, 2014, 53(19): 2233 - 2236.
- [4] Saito A, Tomino Y, Asanuma K, et al. Use of megalin in urine as marker for detecting renal disorder: US Patent 8,628,930 [P]. 2014 - 1 - 14.
- [5] 林力, 任红. 局灶节段硬化性肾小球肾炎的治疗 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2013, 33(2): 260 - 263.
- [6] Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(4): 295 - 306.
- [7] Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Nat med*, 2011, 17(8): 952 - 960.
- [8] 林则行, 李月红. 尿酸酶型纤溶酶原激活剂受体在局灶节段性肾小球硬化症中的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(7): 498 - 499.
- [9] 汪年松, 桂定坤, 李军辉, 等. 他克莫司在肾脏病中的合理应用 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2014, 3(4): 200 - 203.
- [10] Satoh M, Terata S, Kikuya M, et al. Clinical Nephrology - Epidemiology II [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012, 27(suppl 2): 121 - 132.

- [11] 王晶晶,戴永红,王爱保,等. 肾炎康复片联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎的临床观察[J]. 中国临床研究,2014,27(2):168-169.
- [12] Smeets B,Stucker F,Wetzels J,et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular[J]. Am J pathol,2014,184(12):3239-3248.
- [13] Gallon L,Leventhal J,Skaro A,et al. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation [J]. N Engl Med,2012,366(17):1648-1649.

- [14] Huang J,Liu G,Zhang YM,et al. Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis[J]. Kidney int,2013,84(2):366-372.
- [15] 刘志明,杨莉. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 及相关评估方程在糖尿病肾病患者中的适用性评价[J]. 中国临床研究,2014,27(12):1451-1454.

收稿日期:2015-09-30 修回日期:2015-10-13 编辑:王宇

· 临床研究 ·

## 人 II 型肿瘤坏死因子受体与抗体融合蛋白 治疗类风湿性膝关节炎疗效

赵进军, 欧阳晴晴, 王然, 樊丹冰, 陈晓芳, 杨敏

广州南方医院风湿免疫科, 广东 广州 510515

**摘要:** **目的** 探讨关节腔内注射重组人 II 型肿瘤坏死因子受体与抗体融合蛋白(益赛普)治疗类风湿性膝关节炎的疗效,为临床诊治提供参考。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2015 年 3 月就诊的 40 例类风湿关节炎合并膝关节炎肿胀积液患者,按照患者自愿原则分为观察组与对照组,各 20 例。对照组使用复方倍他米松 7 mg 单次注射治疗;观察组在对照组基础上对目标膝关节腔内注射 25 mg 益赛普,单次注射治疗。对比两组的改良特种外科医院膝关节评分(HSS)、膝关节视觉模拟疼痛(VAS)评分、膝屈曲范围、膝关节周径、滑膜厚度、不良反应。**结果** 观察组与对照组改良 HSS 评分、VAS 评分治疗后均较治疗前显著改善( $P$  均  $< 0.05$ ),且观察组两种评分值及其改善率均明显优于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。两组膝周径、膝屈曲范围、滑膜厚度治疗后较治疗前均显著改善( $P$  均  $< 0.05$ );治疗后组间膝周径、膝屈曲范围改善率比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );而滑膜厚度改善率 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 观察组 [7.25% (5.64%, 8.94%)] 明显高于对照组 [3.54% (1.97%, 4.24%)],  $P < 0.05$ 。观察组不良反应发生率为 35.00%,与对照组(30.00%)对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 累及膝关节的类风湿关节炎患者用益赛普进行关节腔内单次注射治疗有较好的临床效果。

**关键词:** 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白; 类风湿关节炎; 膝关节; 关节腔内注射; 改良特种外科医院膝关节评分; 视觉模拟疼痛评分; 膝周径; 膝屈曲范围; 滑膜厚度

**中图分类号:** R 593.22 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0062-03

类风湿关节炎是典型的风湿性疾病,患者容易出现外周炎性关节炎,重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(rhTNFR:FC,益赛普)通过抗肿瘤坏死因子治疗类风湿关节炎的临床效果已经得到公认,本文旨在探讨 rhTNFR:FC 治疗类风湿性膝关节炎的疗效,为临床诊治提供参考。现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 1 月至 2015 年 3 月就诊的 40 例类风湿关节炎患者,按照患者自愿原则分

为观察组与对照组,各 20 例。观察组:男性 9 例,女性 11 例;年龄 24~66(51.92±4.48)岁。对照组:男性 8 例,女性 12 例;年龄 22~68(51.34±4.75)岁。本研究经过医院伦理委员会批准实施,所有患者均完成治疗,无退出病例。纳入标准:(1)依从性好;(2)病程  $< 3$  年;(3)符合 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)的类风湿关节炎分类标准或 1987 年 ACR 的 RA 分类标准<sup>[1-2]</sup>;(4)膝关节无变形;(5)治疗前 6 周内未接受过肿瘤坏死因子相关治疗;(6)治疗前 8 周内未接受关节置换、滑膜切除术等手术;(7)无结核病或结核病史。排除标准:(1)孕妇;(2)急慢性感染患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)严重肝、肾功能不全,或有心、肺疾病